

(Aus dem Biologisch-Chemischen Institute der John-Hopkins-Universität Baltimore,
Maryland U.S.A. [Vorstand: Prof. Dr. *E. V. McCollum*].)

Die Sklerodermie und ihre Entstehungsweise.

Von

Hans Selye, Prag.

Mit 9 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 29. März 1932.)

Inhaltsübersicht.

- I. Geschichtliches.
- II. Klinisches Bild.
- III. Pathologische Anatomie.
- IV. Theorien, die bisher zur Erklärung der Ursache dieser Erkrankung herangezogen wurden.
 1. Die Gefäßtheorie.
 2. Die nervöse Theorie.
 3. Die Theorie der Temperatureinflüsse.
 4. Die traumatische Theorie.
 5. Die Infektionstheorie.
 6. Die rheumatische Theorie.
 7. Die Schilddrüsentheorie.
 8. Die Nebennierentheorie.
 9. Verschiedene andere pathogenetische Theorien.
- V. Die experimentelle Sklerodermie.
- VI. Vergleich der im Tierversuch erzeugten mit der menschlichen Sklerodermie.
- VII. Schlußfolgerungen bezüglich der Entstehung der Sklerodermie.
- VIII. Die nosologische Stellung der Sklerodermie.
- IX. Zusammenfassung.

I. Geschichtliches.

Schon seit uralten Zeiten haben die Gelehrten ihre Aufmerksamkeit einer Erkrankung geschenkt, die sowohl wegen ihrer völlig rätselhaften Ursache, als auch wegen der furchtbaren, oft zum Tode führenden Verunstaltungen, die sie hervorruft, den Ärzten viel zu denken gab. Diese Erkrankung, die mit einer elfenbeinartigen Verhärtung der Haut einhergeht, wurde im Laufe der Zeit mit den verschiedensten Namen belegt, wird aber heute allgemein als Sklerodermie oder Scleroderma adultorum bezeichnet.

Der erste Fall dieser Art, der im medizinischen Schrifttum niedergelegt wurde, ist von *Hippokrates*¹ in seinem Werke „De Epidemiis“ beschrieben. Es handelt sich hier um einen Athener, dessen Haut derartig verhärtet war, daß man sie nicht

in Falten heben konnte. Die in diesem Werke vorliegenden Angaben lassen jedoch nicht mit Sicherheit feststellen, ob es sich um echte Sklerodermie handelte. Genauere Angaben findet man bei *Galen* (131–201 n. Chr.), der in seinem Werke „De sanitate tuenda“ eine Erkrankung beschreibt, bei der die Haut dick und weiß wird und selbst bei schweren Übungen (z. B. in der Palästra) nicht schwitzt.

Zahlreiche Fälle finden wir ferner in *Balls* „Dictionaire encyclopédique des sciences médicales“, wo wir Beschreibungen von *Oribasius* (Leibarzt des Kaisers Julian), *Paulus von Aegina* und *Aetius* (6. Jahrhundert), sowie *Avicenna* (980 bis 1037) vorfinden.

Wenn auch die Angaben bei diesen ersten Fällen nicht so genau sind, daß man mit völliger Sicherheit sagen könnte, es habe sich um Sklerodermie gehandelt, ist der Fall von *Zacutus Lusitanus*² (1634), den er in seinem Werke „De praxi med. admiranda“ beschreibt, meines Erachtens über jeden Zweifel erhaben. Er schreibt dort: „Dum haec tractarem in mentem venit morbus mirabilis quem olim dum juvenis essem, in femina quadam notavi. Huic viscerum obstructionibus scirrhus laboranti, subito cutis ita induravit, ut corium bovinum aut corticem arboream crassitiae duritiaeque representaret; ob quam causam in lecto rigida decumbebat, nec enim manus aut pedes poterat contrahere cum vultus inflatione summa. Haec variis medicamentis expurgata, quae crassum terrestremque humorem, a quo cutis durities ortum ducebat, assumptis deinde sudoricis ex ebena et china ad discuteindum humorem in cute impactum haec tenuiore et minus dura est effecta.“

Vielleicht noch charakteristischer als diese, ist die Beschreibung von *Diembroeck*³ (aus dem Jahre 1637) in seiner „Anatomia corporis humani“. Er schreibt: „Ante aliquot annos mulier quaedam consilii causa ad me venit: membra omnia satis movebat, tota cutis ipsi rigida erat, instar membranae tympani bellici tensae atque etiam subfrigida, tamen nihil contactu sentiebat ita ut, si ciculis pungeretur aut ignis ei admooveretur nihil mali aut doloris inde perciperet; verum si acicula vel acus adigeretur profundius usque ad aliquem musculus subjectum, tunc illico internum musculi dolorem sentiebat“. Diese Beschreibung ist schon deshalb bemerkenswert, weil wir hier schon Angaben über Gefühlsstörungen im Bereich der verhärteten Haut begegnen, sowie der Feststellung, daß die Hauttemperatur herabgesetzt ist.

Bei *Helvetius*⁴ finden wir die Angabe, daß er eine Frau gesehen habe, „deren Hautoberfläche glatt wie Marmor war. Mitunter war die Haut steif und hart wie das Fell einer Trommel, und fast ganz ohne Gefühl.“ — Sehr genau ist ferner die Schilderung, die *Curzio*⁷ in seiner „Dissertation anatomique et pratique sur une maladie de la peau d'une espèce fort rare et fort singulière“ im Jahre 1755 gegeben hat. Auch *Lorry*⁸ beschrieb (im Jahre 1777) in seinem Lehrbuche der Hautkrankheiten derartige Veränderungen unter dem Titel: „De crassitiae substantiae cutis acutae“.

Obwohl also die Erkrankung schon seit so langer Zeit bekannt ist, wußten die späteren Untersucher meist nichts von den Arbeiten aus älterer Zeit und glaubten eine neue Krankheit beschrieben zu haben. Dies mag auch teilweise dafür verantwortlich sein, daß so viele verschiedene, mehr oder weniger beschreibende Namen zur Bezeichnung der Erkrankung geprägt wurden. — So nannte sie *Alibert*⁶ „carcinus eburneus“, *Thirial*⁵ (1845), der aus mir unbekannten Gründen allgemein als der Erstbeschreiber der Erkrankung gilt, bezeichnete sie als „sclerème des adultes“ und vertrat die falsche Ansicht, daß sie dem „sclerème des enfants“, das wir heute Fettsklerem nennen, gleich sei.

Es ist vielleicht nicht uninteressant, hier eine kleine Mustersammlung aus dem Heere der Benennungen anzuführen, die zur Charakterisierung dieser, ihrem Wesen nach bisher völlig unbekannten Erkrankung geprägt wurden: Sclerostenosis cutanea oder Chorionitis (*Forget*⁹), Endurcissement du tissu cellulaire, sclerème en plaquards, sclerème lardacée (*Besnier*¹³), oedematee concrete (*Lionville*¹⁴), sclereme simple ou non oedemateux (*Gillette*¹⁵), Morphec, Sclerema or pachydermateous disease (*McDonnel*¹⁶), Elephantiasis sclerosa, cicatrisierendes Haut-sclerem (*Wernicke*¹¹), Cutis tensa chronica (*Fuchs*¹⁷), Sclerosis talae cellularis duritiens (*Chaussier*²¹), Scirrhosacra, Sclerodermie en bandes, universelles Sclerem (*Schwimmer*²²), rheumatische Sklerose des Unterhautzellgewebes (*Eisenmann*²³), Elephantiasis sclerosa (*Rasmussen*²⁴), Induration der Haut (*Eckström*¹²). — Der heute allgemein gebräuchliche Name unserer Erkrankung Sclerodermie (vielleicht richtiger Sklerodermie geschrieben) wurde ihr, im Jahre 1865, von *Koebner*²⁵ gegeben.

Unter der Fülle dieser meist rein kasuistischen Veröffentlichungen nimmt *Forgets*⁹ Arbeit einen wichtigen Platz ein, weil er als erster der Ansicht *Thirials* entgegentretend das „Sclerema neonatorum“ oder Fettsklerem vom Begriff des Sclerema adultorum, also der eigentlichen Sklerodermie als Krankheit sui generis abtrennt.

II. Klinisches Bild.

Im Verlaufe der Sklerodermie unterscheidet man gewöhnlich drei Stadien:

1. Stadium oedematosum.
2. Stadium indurativum.
3. Stadium atrophicum.

Die Dauer der Erkrankung ist sehr verschieden. *Strassmann*¹⁸² beschrieb einen Fall, der sich nach 31jährigem Bestand der Sklerodermie noch ziemlich wohl befand und *Schulz*¹⁸³ sah bei seinem Falle schon nach 17 Wochen den Tod eintreten.

Oft, aber nicht immer, gehen dem Auftreten der eigentlichen Krankheitserscheinungen *Vorläufererscheinungen* voraus. Diese sind Fieber, Schwächegefühl, Herzklopfen, Schlaflosigkeit, Störungen von seiten des Magen-Darmschlauches usw. — Am häufigsten wird jedoch die Erkrankung durch vasomotorische Störungen eingeleitet, die sich in einer diffusen Rötung der Haut oder in erythematösen Flecken äußern. In vielen Fällen klagen die Kranken auch über Jucken und Kribbeln in den Hautteilen, in denen später die Sklerodermie auftritt, sowie über rheumatoide Gelenkschmerzen.

Das Stadium oedematosum wird oft von einer lokalen Asphyxie der Haut eingeleitet. Dann schwillt die Haut an, was mit dem Gefühl der Spannung in den befallenen Teilen einhergeht. Durch Fingerdruck kann man in diesem prallen Ödem keine Delle erzeugen. Die anfangs bläuliche Hautfarbe bekommt bald ein mehr scheckiges Aussehen, da manche Gebiete stark pigmentiert, andere entfärbt werden. Meist ist die Haut in diesem Stadium sehr empfindlich und schmerzhaft.

Nach verschieden langer Zeit geht die Erkrankung ins Stadium indurativum über. Die Haut wird lederartig hart, und auf ihrer Unterlage unverschieblich. Hat sich der Vorgang im Gesicht lokalisiert, so wird das Mienenspiel unmöglich

und es entsteht das sog. „Maskengesicht“ (*masque sclérodermique*). Hat sich die Erkrankung über einem Gelenk lokalisiert, so hindert die starre Haut die Bewegung im Gelenk. Zu Ankylosen kommt es allerdings häufig auch durch bindegewebige Verwachsung der Gelenkflächen, die sehr oft mitergriffen sind.

Im *Stadium atrophicum* schrumpft dann die Haut derart, daß die Lider oft nicht mehr geschlossen werden können und die Lippen nicht mehr die Zähne bedecken. Die Patienten sehen in ihrer atrophischen pergamentartigen Haut mumienähnlich aus (*Homme momie*).

Diese Einteilung in drei derart abgegrenzte Stadien gilt jedoch durchaus nicht allgemein und der Krankheitsverlauf ist von Fall zu Fall sehr verschieden.

Was die *Ausbreitung* der Erkrankung anbelangt sei erwähnt, daß die obere Körperhälfte häufiger befallen ist als die untere, obwohl dies durchaus keine Regel ist. Lieblingsstellen bilden ferner die hervorragenden Teile („*Acren*“), an denen es zu Symptomen von Morbus Raynaud, Nagelveränderungen, ja sogar Verstümmlungen kommen kann. Sehr häufig ist die Ausbreitung an beiden Körperseiten symmetrisch. Manchmal allerdings auch halbseitig oder entlang dem Verlauf von Nerven oder Gefäßen angeordnet. — Auch die Schleimhäute (Zunge, Mundschleimhaut, Speiseröhre) können befallen sein. — Als eine eigene Krankheitseinheit wird von manchen Forschern die *circumscribed Sklerodermie* oder *Morphaea* aufgefaßt, die gewöhnlich nur kleinere Hautbezirke einnimmt und gewöhnlich nicht symmetrisch ist.

Die *Schweißabsonderung* verhält sich in den verschiedenen Stadien der Erkrankung verschieden. Während sie im Anfangsstadium meist reichlich ist, kann sie im Stadium der Atrophie vollkommen versiegen, so daß nicht einmal Pilocarpin zu Schweißabsonderung führt.

Die schon erwähnten *Pigmentanomalien* beschränken sich nicht immer auf die sklerodermatischen Hautabschnitte. Sehr häufig findet man diffuse Hyperpigmentation, die an Morbus Addison erinnert, eine Erkrankung, die übrigens wiederholt mit Sklerodermie vergesellschaftet angetroffen wurde.

Die *Haare* fallen in den sklerodermatischen Hautteilen oft aus, können aber auch erhalten bleiben. Wiederholt sah man, daß die Haare im befallenen Gebiete ihre Farbe verlieren und ergrauen. Haarausfall wurde übrigens bei der Sklerodermie auch in nicht befallenen Hautteilen mehrfach gesehen.

Gefühlsstörungen, und zwar sowohl Über-, als auch Unterempfindlichkeit der befallenen Teile, sowie *trophische Störungen*, besonders Geschwürsbildungen der Haut, Störungen im Nagelwachstum usw. gehören ebenfalls zu den häufigeren Begleiterscheinungen.

Mehr oder weniger typisch für die Erkrankung ist ferner eine *Atrophie der Knochen*, die meist an den Spitzen am stärksten ist.

Sehr häufig findet man in den Krankengeschichten chronische *Bronchitiden*, *Pleuritiden* und *Pneumonien* erwähnt.

III. Pathologische Anatomie.

Da uns die pathologische Anatomie und Histologie, wie wir später sehen werden, besonders wertvolle Aufschlüsse für das Verständnis des Wesens und der Pathogenese der Sklerodermie geliefert hat, muß ich hier die Morphologie dieser Erkrankung etwas ausführlicher behandeln.

An erster Stelle sind hier die Veränderungen der *Haut*²⁷ selbst zu erwähnen. Schon makroskopisch ist im Stadium oedematosum und indurativum eine bedeutende Verdickung, im Stadium atrophicum eine Verdünnung der Haut leicht wahrnehmbar. Die Haut ist steif und lederartig. Histologisch findet man an Hautstellen, deren Relief noch

deutlich vorhanden ist, anfangs nur geringfügige Veränderungen; das Stratum corneum ist etwas verbreitet, manchmal lamellär aufgeblättert, die Epithelschicht im übrigen, auch in bezug auf ihren Pigmentgehalt unverändert. Das Bindegewebe der Cutis propria erscheint hingegen meist schon in diesem Stadium gequollen und aufgelockert. In den lockeren tieferen Bindegewebsschichten findet man oft reichliche, häufig perivascular angeordnete Zelleinlagerungen, bestehend aus spindeligen Bindegewebszellen und Lymphocyten, selten auch Mast- und Plasmazellen enthaltend. — Auch die Adventitia der Gefäße wird von diesen Infiltraten durchsetzt. Das Bild sieht hier einer Entzündung ähnlich und wurde auch wiederholt als echte Entzündung betrachtet. Die Media und die Intima wird meist auch verändert gefunden und man spricht vielfach von einer Peri-, Meso- und Endarteriitis oder auch Panarteriitis, als einer charakteristischen Teilerscheinung der Sklerodermie. — Die Gefäße sind übrigens nicht nur in der Haut ergriffen. *Dinkler*⁴⁰ fand geringgradige endarteriitische Veränderungen in der Basillaris und Carotis, *Goldschmidt*¹⁰⁹ in Lungenarterien. Das befallene Hautgebiet ist äußerst gefäßarm, *Hebra*¹⁰⁸ bezeichnet es sogar als gefäßlos. — Die elastischen Fasern sind erhalten, aber die Randschicht gegen die Epidermis hin ist etwas verbreitet. Hier und da findet man auch Pigmentablagerungen in der Haut, die von capillaren Blutungen herrühren sollen.

Beim Übergang ins Stadium indurativum wird dieses Bindegewebe immer dichter und homogener und die Papillen flachen sich ab. Das Unterhautfettgewebe wird langsam auch durch Bindegewebsbündel durchsetzt, indem sich anfangs die Fibroblasten in den Septa der Fettläppchen stark vermehren, dann wieder zugunsten dickerer Bindegewebsbalken an Zahl abnehmen. Dieser Vorgang ist für das Festhaften der Haut an der Unterlage verantwortlich. Die Infiltrate zwischen den jetzt schon stark verdichteten Bindegewebsbündeln und um die Gefäße herum werden nun immer spärlicher. Die Gefäße selbst werden auch von verdichtetem Bindegewebe durchsetzt, wodurch das Lumen meist stark verengt, oder sogar völlig verödet wird. Im homogenisierten Bindegewebe, besonders im Bereiche der Septa des Fettgewebes findet man häufig Kalkablagerungen. Die Kalkablagerungen in der Unterhaut können bei fortgeschrittenen Fällen von Sklerodermie sehr mächtig werden. In vielen Mitteilungen findet man die Angabe, daß sie besonders in der Nachbarschaft der Gelenke ausgesprochen sind. Auch Fälle, bei denen Sklerodermie mit leichter Calcinosis universalis vergesellschaftet war, wurden beobachtet.

Im Stadium atrophicum bleibt nur mehr ein kümmerlicher Rest des Fettgewebes erhalten und auch die Cutis selbst wird meist dünner als normal. Das Epithel zeigt meist auch deutliche Veränderungen. Die Hornschicht ist oft verbreitet und aufgeblättert. Der Pigmentgehalt der Basalzellen ist wechselnd, stellenweise äußerst reichlich, an anderen

Stellen fehlend. Die Papillen sind bereits meist vollständig geschwunden. Die Schweißdrüsen sind teils erhalten, teils atrophiert. Hier und da sieht man Telangiektasien. Die Musculi arectores pilorum sind oft stark vergrößert. Das elastische Gewebe ist stellenweise erhalten, an anderen Teilen fehlend. — Es ist bemerkenswert, daß die Bindegewebswucherung durchaus nicht immer auf die Cutis beschränkt ist. *Rasmussen*²⁴ fand bindegewebige Knötchen in Brust- und Zwerchfell und *Heller*¹⁷⁰ in Muskeln, Herz, Nieren und serösen Häuten. *Joppich*¹⁷¹ fand Bindegewebsumvermehrung in Leber und Milz, *Weidman*¹⁷² in Leber und Pankreas am deutlichsten ausgeprägt.

Die *Muskeln* lassen ähnliche Veränderungen erkennen, wie wir sie soeben bei der Haut gesehen haben. Auch hier kommt es zu einer Bindegewebswucherung, die oft schon bei der Betrachtung mit freiem Auge auffällt. Mikroskopisch sieht man bei frischen Fällen ein sehr zellreiches lockeres intramuskuläres Bindegewebe, daß bei chronischeren Fällen zellärmer wird. Das histologische Bild macht den Eindruck einer proliferativen interstitiellen Myositis. Die Muskelfasern zeigen oft Zeichen von Entartung oder einfacher Atrophie. Die Gefäße zeigen hier dieselben Veränderungen wie in der Haut.

Die Knochen sind oft arm an Compacta. Das Knochenmark ist durch jugendliches Bindegewebe ersetzt und überall reich an Osteoclasten. *Lagrange*¹⁶⁴. — *Wolters*¹⁶⁵ faßt die Veränderungen im Knochenmark als Entzündung auf und setzt sie den Veränderungen in der Haut gleich. *Pernet*¹⁶⁶ fand bei seinem Falle Ostitis deformans der Wirbelsäule und der Röhrenknochen. Wiederholt beobachtete man, daß besonders die Fingerknochen sehr atrophisch werden (*Hallopeau*¹⁶², *Hardy*¹⁶³).

Die *Gelenke* zeigen oft adhäsiv-arthritische Veränderungen (*E. J. Kraus*³⁵).

Im *Herzen* findet man oft Klappenfehler oder Perikarditis sowie interstitielle Myokarditis mit Schwielen^{28, 30}.

Auch in den *Lungen* fand man Bindegewebswucherung und Gefäßveränderungen^{28, 30, 37}. Ebenso fand man Zunahme des Stromabindegewebes in der *Leber*^{28, 29}, in den *Nieren*^{28, 29, 30}, sowie in der *Milz*²⁸. Veränderungen der *Schilddrüse* sind besonders häufig bei Sklerodermie, und zwar sowohl Atrophie^{31, 32, 33}, teils unter dem Bilde schwieriger Veränderungen^{33, 31}, als auch Hypertrophie, häufig mit *Basedowscher* Krankheit. — In vielen Fällen sah man Veränderungen im *Nervensystem*, und zwar periphere Neuritis (*Lagrange*⁶⁹) und Entartungsvorgänge der Nerven (*Schulz*⁶⁴, *Wolters*¹⁶⁵, *Notthafft*²⁸ u. a.), sowie einfache Bindegewebsumvermehrung im Peri- und Endoneurium (*Dinkler*⁴⁰, *Heller*⁷⁰, *Notthafft*²⁸). Veränderungen des Rückenmarkes in Form von Höhlenbildung (*Jacquet*⁷³), Ganglienzellendegeneration, Veränderungen in den Vorderwurzeln wurden einige Male auch verzeichnet (*Schulz*⁶⁴,

*Lutthlen*³⁴, *E. J. Kraus*³⁵). Im Gehirn fand *Westphal*³⁶ multiple sklerotische Verdickungen. Ganglienzellenentartung im verlängerten Mark beschreibt *Chelvet* und *Luyts*⁶³. — Im Bereiche des Sympathicus und dessen Ganglien fand *Dinkler*⁴⁰ Bindegewebsvermehrung. *Harley*⁶² fand den ganzen Sympathicus vom unteren Halsganglion abwärts in dicken Schwielen Geweben verbacken.

Charakteristisch für die Erkrankung sind ferner auch die pathologischen Kalkablagerungen in den Arterien der Haut und der inneren Organe, die in einer großen Zahl der Fälle nachweisbar waren (*Kennedy*¹⁷³, *Nomland*¹⁶⁷, *Durham*¹⁷⁴, *Howard Fox*¹⁷⁵, *Davis*¹⁷⁶, *Scholefield* und *Weber*¹⁷⁷, *Olson*¹⁷⁸, *Thibierge* und *Weissenbach*¹⁷⁹, *Weidman*¹⁷², *Longmead*¹⁸⁰, *Weber*¹⁸¹ u. a.).

IV. Theorien die bisher zur Klärung der Ursache dieser Erkrankung herangezogen wurden.

Obwohl, wie wir aus den bisherigen Ausführungen sehen, die Symptomatologie sowie die pathologische Anatomie und Histologie der Sklerodermie bereits ziemlich genau bekannt ist, hatte man bisher überhaupt keine Vorstellung über die Entstehung dieser Erkrankung. — Die sog. „Theorien“, die diesbezüglich aufgestellt wurden, und die ich in diesem Abschnitte besprechen will, sind eigentlich keine wirklichen Theorien, in denen die Verfasser eine Anschauung über den Mechanismus der zum Auftreten der Krankheit führen könnte, verteidigen. Die Ausdrücke „Gefäßtheorie“ oder „traumatische Theorie“ sind eigentlich falsch, da man nicht von einer Theorie der Entstehung einer Erkrankung sprechen kann, wenn man an Hand eines größeren Materiales einfach die Tatsache feststellt, daß z. B. die Gefäße am schwersten ergriffen zu sein pflegen, oder das häufig dem Auftreten der Erkrankung ein Trauma vorausgeht. Es ist ohne weiteres klar, daß die Verteidiger der „traumatischen Theorie“ nicht wirklich annehmen konnten, daß ein örtliches Trauma die eigentliche letzte Ursache einer ausgedehnten Hautfibrose sein kann, sonst müßte jedes Trauma Sklerodermie hervorrufen. Die Gefäßtheorie sagt uns natürlich auch nichts über die Ursache der Erkrankung. — Wenn ich diese „Theorien“ im nachfolgenden doch kurz erwähne, so geschieht das hauptsächlich deshalb, weil sie uns lehrreiche Aufschlüsse darüber geben, welche die häufigsten Begleiterscheinungen, und die unmittelbaren Auslösungsmomente der Krankheit sein können.

1. Die Gefäßtheorie.

Zahlreiche Forscher halten die Sklerodermie primär für eine Gefäßerkrankung, da das Herz und die Gefäße so ausgeprägte pathologische Veränderungen aufweisen (*Hornovsky*²⁸, *Kaposi*³⁹, *Dinkler*⁴⁰ usw.). Im selben Sinne sprechen auch die so oft beobachteten Störungen der Gefäßerregbarkeit, besonders die vielen Fälle, die mit Morbus Raynaud vergesellschaftet sind (*Schubiger*¹¹⁰, *Favier*¹¹¹, *White*¹¹²,

*Hutchinson*¹¹³, *Castle*⁹⁶). — Auch die Tatsache, daß die befallenen Hautbezirke manchmal deutlich entlang einer Gefäßbahn angeordnet waren (*Kreibich*⁴¹, *Corson*⁴², *Honigbaum*⁴³, *Hartzell*⁴⁴) wurde in diesem Zusammenhange erwähnt. *Dinkler*⁴⁰ hebt ferner hervor, daß bei seinem Falle die Gefäßveränderung früher auftritt als die Hautfibrose, was auch dafür sprechen soll, daß sie das Erste ist. Da es aber auch bei anderen pathologischen Vorgängen ganz ähnliche ausgebreitete Gefäßveränderungen gibt, ohne daß es zur Sklerodermie käme, ist die Gefäßtheorie von *Cassierer-Hirschfeld*⁴⁵ bestritten worden, und auch *Unna*⁴⁹ glaubt nicht an die Gefäßtheorie, da die Gefäßverödung gewöhnlich erst zu sehen ist, wenn die Hautveränderungen schon weit vorgeschritten sind.

2. Die nervöse Theorie.

Viele Autoren machen für das Entstehen der Sklerodermie eine primäre Schädigung im Bereiche des Nervensystems verantwortlich (*Eulenburg*⁶⁵, *Lepine*⁶⁶, *Pasturand*⁶⁷, *Heusinger*⁶⁸ u. a.). Dafür spricht die oft streng bilateral-symmetrische, manchmal wieder halbseitige Lokalisation der befallenen Hautbezirke. Die Ausbreitung längs dem Verlauf der Nerven (*Boardman*⁴⁶, *Gaucher et Cuyon*⁴⁷, *Riehn*⁷¹, *McCalmann*⁷² u. v. a.). Die wiederholt beobachtete Verbindung mit Herpes zoster (*Verotti*⁴⁸), sowie die schon im Abschnitt über die pathologische Anatomie besprochenen morphologischen Veränderungen im Bereiche des zentralen und peripheren Nervensystems. — Auch die häufige Beobachtung, daß psychischer Shock die Krankheit auslösen kann (*Lewin und Heller*⁶⁰, *Dercum*⁶¹, *Hillairet*⁷⁸, *Hardy*⁷⁹, *Mosler*⁸⁰, *Gaskoin*⁸¹, *Fruchtmann*⁸², *Sternberg*⁸³ u. a.), wurde in diesem Sinne gedeutet. Für die neurogene Theorie wurden auch die Behandlungserfolge verwertet, über die *Leriche* und Mitarbeiter^{74, 75, 77} nach Sympathektomie und *Schoenhof*⁷⁶ nach der Röntgenbestrahlung des Rückenmarkes berichtet haben.

3. Die Theorie der Temperatureinflüsse.

Wiederholt sah man die Erkrankung unmittelbar nach Kälteeinwirkung auftreten (*Nordt*⁵⁰, *Anderson*⁵¹, *Nicolich*⁵², *Meller*⁸⁴, *Andree*⁵⁵, *Edel*⁵⁶, *Guthmann*⁵⁷, *Schubiger*⁵⁸, *Lauf*⁵⁹, *Lewin und Heller*⁶⁰, *Luithlen*³⁴). — *Horteloup*⁵⁴ sah von 27 Fällen bei 13 Erkältung als Ursache an, und *Gilette*⁵³ von 12 Fällen bei 7. — Diese auffallend zahlreichen Beobachtungen führten zur Auffassung, daß Kälteeinwirkung das Auftreten der Sklerodermie hervorrufen könne.

4. Die traumatische Theorie.

In einer großen Anzahl von Fällen wurde traumatischen Einflüssen eine ursächliche Bedeutung zugemessen. Viel angeführt wird in diesem Zusammenhange der Fall, den *Neumann*⁸⁵ gesehen hat, bei dem sich eine Sklerodermie nach körperlicher Züchtigung bei einem jungen Mädchen entwickelte. Ebenso bemerkenswert ist der Fall von *Cruse*⁸⁶, bei dem die Sklerodermie bei einem Neugeborenen im Anschluß an energische Wiederbelebungsversuche nach der Geburt, an den Stellen auftrat, die dem stärksten Druck ausgesetzt waren. — *Ehrmann*²⁷ beobachtete eine streifenförmige Sklerodermie bei einem Offizier an der Stelle an der der Säbel einen ständigen Hautreiz ausübte. *Ullmann*⁹² sah lokalisierte Sklerodermieflecke bei einem Kellner über dem Jugulum, genau an der Stelle, wo der Kragenknopf die Haut drückte, und am Oberschenkel, wo das Kleingeld, das er in seiner Hosentasche trug, die Haut reizte. — Auch von *Sympton*⁸⁷, *Fieber*⁸⁸, *Dercum*⁸⁹, *Sequeira*⁹⁰, *Roberts*⁹¹ und vielen anderen Untersuchern, wurden Fälle beschrieben, die eine ursächliche Beziehung zwischen Trauma und dem Ausbruch der Sklerodermie nahelegten. So wurde denn auch wiederholt die Ansicht geäußert, daß die Sklerodermie durch traumatische Schädigungen der Haut bedingt sein könnte.

5. Die Infektionstheorie.

Oft wurde das Entstehen der Sklerodermie mit vorausgegangenen Infektionskrankheiten in Zusammenhang gebracht. An erster Stelle ist hier die ungemein häufige Beobachtung zu erwähnen, daß eine Tonsillitis der Erkrankung vorauszugehen pflegt (*Roesch* ¹²¹, *Silbermann* ⁹³, *Oliver* ⁹⁴, *Sternberg* ⁹⁵, *Castle* ⁹⁶, *Blatt* ⁹⁷, *Roberts* ⁹⁸). Häufig brachte man auch cariöse Zähne (*Little* ⁹⁹) und Otitis media suppurativa (*Zehrer* ¹⁰⁰) mit Sklerodermie in ursächlichen Zusammenhang. Von anderen Infektionen, die mit der Erkrankung in Verbindung gebracht wurden, sei Pneumonie, Malaria, Scarlatina, Masern, Diphtherie, Typhus und Tuberkulose genannt. — In neuerer Zeit beobachtete man ferner eine Anzahl von Fällen nach Grippe (*Beinhauer* ¹⁰¹, *Collier* ¹⁰², *Halle* ¹⁰³, *König* ¹⁰⁴, *Kraus* ³⁵, *Loewenfeld* ¹⁰⁶ u. a.). Viele Verfasser sahen sogar die Sklerodermie selbst als eine eigene Infektionskrankheit an, da sie häufig mit Temperaturanstieg und rheumatischen Beschwerden einsetzt. *Hoppe-Seyler* ¹⁰⁷, der diese Theorie vertrat, sah Sklerodermie bei 2 Individuen, die häufig miteinander in Berührung kamen.

6. Die rheumatische Theorie.

Da die Sklerodermie sehr häufig mit echtem Gelenkrheumatismus verbunden vorkommt (*Nordt* ¹¹⁴, *Fereol* ¹¹⁵, *Meder* ¹¹⁶, *Edel* ⁵⁶, *Radcliff* ¹¹⁷, *Schubiger* ¹¹⁰ u. a.) und da, wie bereits erwähnt, Gelenkschmerzen und Angina zu den häufigsten Vorläufern der Erkrankung gehören, wurde wiederholt der Versuch gemacht, die Sklerodermie zu den sog. rheumatischen Erkrankungen einzuteilen. Die Gelenke zeigen auch anatomisch faßbare Veränderungen, wie Schwund des Knorpelüberzuges und bindegewebige Synarthrose (*Lagrange* ⁶⁹).

7. Die Schilddrüsentheorie.

Unter die häufigsten Begleiterscheinungen der Sklerodermie müssen wir Veränderungen der Schilddrüse zählen, und zwar sowohl solche, die zu Über-, als auch solche, die zu Unterleistung des Organes führen (*Heller* ¹¹⁹, *Singer* ¹²³, *Sequiera* ¹²⁴, *Little* ¹²⁵, *Castle* ⁹⁶). *Leube* ¹¹⁸ sah einen Fall von Sklerodermie, der gleichzeitig mit einem Morbus Basedow zur Entwicklung kam und beim Schwinden der Basedowsymptome sich wieder zurückbildete. Auch *Grünfeld* ¹²² beschreibt einen mit Basedow vergesellschafteten Fall, der gleichzeitig mit dem Basedow ausheilte. In *Rothmanns* ¹²⁰ Fall war die Schilddrüse nicht tastbar und der Stoffwechsel auf 24% herabgesetzt. Besonders in der Schweiz scheint die Sklerodermie sehr oft mit Schilddrüsenveränderungen verbunden vorzukommen, so fand *Dittsheim* ¹²⁷ bei seinen 17 Fällen in Zürich, 8 die mit Morbus Basedow vergesellschaftet waren. Diese Beobachtungen und die Mitteilungen über günstige Beeinflussbarkeit der Hauterscheinungen durch Schilddrüsenextrakte (*Roques* ¹²⁸, *Curschmann* ¹²⁹ u. a.) veranlaßten mehrere Forscher dazu, die Sklerodermie als eine Folge fehlerhafter Schilddrüsenfunktion anzusehen.

8. Die Nebennierentheorie.

Manche Forscher sind der Auffassung, daß die Sklerodermie auf mangelhafter Nebennierenleistung beruhe. Dafür sprechen die vielen Fälle, die mit Morbus Addison vergesellschaftet waren (*Fagge* ¹³⁰, *Rosbach* ¹³¹, *Schulz* ⁶⁴, *Ball* und *Guttmann* ¹³², *Willrich* ¹³³, *Guttmann* ¹³⁴, *Castle* ⁹⁶, *Cassierer-Hirschfeld* ⁴⁵, *Gerson* ¹³⁹, *Thalmann* ¹⁴⁰, *Scholtz* ¹⁴¹), sowie die Pigmentanomalien, die auch dann häufig zu beobachten sind, wenn der Fall nicht das Bild des wirklichen Morbus Addison zeigt (*Mosler* ¹³⁷, *Lewin* und *Heller* ⁶⁰, *Patrzek* ¹⁴², *Bollen* ¹⁴³). *Lewin* und *Heller* ⁶⁰ fanden, daß von 508 Fällen 144 erhöhten Pigmentgehalt der Haut zeigen. Auch über erfolgreiche Behandlung von Sklerodermiefällen mit getrockneten Nebennieren (*Winfield* ¹³⁵) oder Adrenalin (*Millard* ¹³⁶) wurde berichtet. Manchmal

wurden sogar anatomische Veränderungen in den Nebennieren gesehen. So fand *Longcope*¹³⁸ Atrophie der einen Nebenniere und *Brooks*¹⁴⁴ Zerstörung der Nebennieren durch ein Hypernephrom. — Als Folge veränderter Nebennierenfunktion wurden auch von manchen Autoren die Störungen des Zuckerstoffwechsels gedeutet, die man wiederholt bei Sklerodermie beobachtete. Die einschlägigen Beobachtungen widersprechen sich allerdings. Während *Longcope*¹³⁸ einen niederen Blutzuckergehalt fand, beobachtete *Drant*¹⁵⁸ bei seinem Falle von umschriebener Sklerodermie, daß der Blutzucker anfangs erhöht war, dann beim Schwinden der Hauterkrankung zur Norm zurückkehrte, um beim Wiederauftreten der Sklerodermie wieder anzusteigen. — *Klauder*¹⁶⁰ fand Zuckerharnen und *Sellei*¹⁵⁹ herabgesetzte Zuckertoleranz, während *Schwartz*¹⁶¹ bei 6 Fällen die Zuckertoleranz so sehr erhöht fand, daß selbst die Einnahme von 450 g Zucker zu keiner Glykosurie führte.

9. Verschiedene andere pathogenetische Theorien.

Neben den acht bisher erwähnten Theorien, die sowohl die meisten Anhänger zählen dürften, gibt es noch eine Reihe weniger allgemein anerkannter Theorien, die ich hier nur kurz erwähnen möchte. Manche Forscher haben z. B. der *Hypophyse* eine Rolle beim Entstehen der Sklerodermie zugemessen (*Roux*¹⁴⁵). — *Ehrmann*²⁷ hat wiederholt röntgenologisch feststellbare Veränderungen der Sella turcica bei seinen Patienten gesehen. *Heimann-Hatry*¹⁴⁹ beschrieb eine Sklerodermie, die mit hypophyseren Zwergwuchs vergesellschaftet war. *Schwarz*¹⁵⁰, *Trimble*¹⁵¹, *Izar*¹⁵², *Heimann*¹⁵³ u. a. fanden bei ihren Fällen, daß Hypophysenextrakte bei Sklerodermie heilend wirken. — Auch eine primäre Erkrankung der *Lymphgefäße* wurde für die Entstehung der Sklerodermie verantwortlich gemacht (*Goodmann*¹⁴⁸, *Bernhardt* und *Schwabach*¹⁴⁷), da *Heller*¹¹⁹ bei dem von ihm beobachteten Falle zahlreiche Lymphgefäße und den Ductus thoracicus völlig verödet fand. — Auch *Kaposi*¹⁴⁶ glaubt an die lymphogene Ätiologie. Er nimmt an, daß die Anhäufung jugendlicher Bindegewebszellen um die Gefäße herum in den perivaskulären Lymphräumen stattfindet.

V. Die experimentelle Sklerodermie.

Ich habe bereits in einer im Journal of the American medical Association veröffentlichten Mitteilung (*Selye*¹⁵⁴) kurz darauf hingewiesen, daß man bei säugenden Ratten durch Einspritzung von Parathyreoideaextrakten („Parathormone“ Eli Lilly and Company) eine Hauterkrankung erzeugen kann, die mit starker Bindegewebsvermehrung in der Haut einhergeht und mit der menschlichen Sklerodermie große Ähnlichkeit hat. Im nachfolgenden möchte ich etwas ausführlicher die Klinik und pathologische Anatomie der Rattensklerodermie beschreiben, um dann im folgenden Abschnitt diese Erkrankung mit der Sklerodermie des Menschen vergleichen zu können.

1. *Das klinische Bild.* Zur Erzeugung der Sklerodermie erweisen sich säugende Ratten im Alter von 7—14 Tagen am geeignetsten. Tiere, die jünger oder älter als 1—2 Wochen sind, sterben gewöhnlich bei Verabreichung hoher Parathormonegaben unter anderen Krankheitserscheinungen, ohne spezifische Hautveränderungen aufzuweisen. Für meine Versuche verwendete ich daher meist Tiere in diesem Alter. Sie bekamen täglich 5—10 Einheiten Parathormone in die Bauchhöhle, 3—4 Tage lang, also insgesamt 15—40 Einheiten. Von den so behandelten

Tieren erkrankten etwa 20% an typischer Sklerodermie, während die restlichen entweder überhaupt keine klinischen Krankheitszeichen darboten oder aber bloß im Wachstum zurückblieben und unter mehr oder weniger unspezifischen Krankheitsanzeichen (auffallend häufig an Pneumonie) zugrunde gingen.

Bei den an Sklerodermie erkrankten Tieren war der Krankheitsverlauf in durchaus typischer Weise immer der gleiche. — Man kann drei Stadien unterscheiden: ein Stadium oedematosum, ein Stadium indurativum und ein Stadium atrophicum. Am Tage nach der ersten Einspritzung sahen die Tiere noch vollkommen normal aus, die Haut war überall gleichmäßig weich, anscheinend nicht schmerzhaft, da die Tiere sich bei Berührung nicht wehrten und nicht schrien. — Am Tage nach der zweiten Einspritzung begann die Haut meist schon im Nacken und über den Schulterblättern anzuschwellen. Sie war verdickt und zweifellos schmerzhaft, da die Tiere bei Berührung der geschwollenen Stellen lebhaft Abwehrbewegungen machten und schrien. Dieser Zustand entspricht dem *Stadium oedematosum*. Schon am nächsten Tage pflegt dieses Ödem geschwunden zu sein und an seiner Stelle bleibt eine flache, wenig verschiebbliche harte Platte von verdickter Haut, die in den nächsten Tagen an Ausdehnung zunimmt. Die Ausbreitung der Hauterkrankung erfolgt nicht von einem Mittelpunkt aus, sondern es bilden sich in der Umgebung der ersten Platte zahlreiche kleine Knötchen, die dann zusammenfließen und große Hautbezirke einnehmen (*Stadium indurativum*). — Die befallenen Bezirke sind immer symmetrisch. Sie dehnen sich beiderseits über dem Rücken bis zur Wurzel der Vorderbeine nach unten, bis zum Gesichtsschädel nach vorne und bis zur Lendengegend caudal aus. Bald fallen die Haare über den befallenen Hautteilen aus und die steife verhärtete Haut wird stellenweise geschwürig. Über den Geschwüren bilden sich Schorfe, unter denen die Haut bald abheilt. Nun wird die Haut wieder verschieblich und dünn (*Stadium atrophicum*).

Abb. 1 zeigt eine Ratte 15 Tage nach Versuchsbeginn, am Anfang des Stadium atrophicum. Man sieht die symmetrische Ausbreitung der Erkrankung beiderseits von der Wirbelsäule, kranial bis zum Gesicht, caudal bis zur Lendengegend reichend. In der Mittellinie bleibt ein Streifen längs der Wirbelsäule unverändert. Die zwei vorderen Ausläufer des befallenen Hautbezirks ziehen beiderseits in symmetrischen Linien bis zu den Augen nach vorne. Das ganze sklerodermische Gebiet ist kahl und an seiner Peripherie sieht man noch vereinzelte kleine Schorfe.

Wenn man die Einspritzungen nur 3—4 Tage fortsetzt, so pflegt nach etwa 3 Wochen die Haut wieder ihre normale Beschaffenheit zu erreichen, die Haare beginnen nachzuwachsen und nach etwa 2 Monaten ist das Fell wieder ganz normal, so daß man die Versuchstiere, die eine Sklerodermie überstanden haben, von den unbehandelten Vergleichstieren

nicht mehr unterscheiden kann. — Werden die Einspritzungen jedoch länger fortgesetzt, so tritt der Tod ein, und zwar meist infolge von Pneumonie oder übermäßiger Organverkalkungen.

2. *Das pathologisch-anatomische Bild.* Pathologisch-anatomisch kann man die Veränderungen auch in drei Stadien einteilen. Im *Stadium*



Abb. 1. Das makroskopische Bild der experimentellen Sklerodermie bei der Ratte.

oedematosum läßt sich bloß ein Ödem der Haut nachweisen. In den inneren Organen sieht man Kalkablagerungen, besonders im Herzmuskel, der nach unserer Erfahrung bei jungen Tieren meist sehr leicht verkalkt.

Im *Stadium indurativum* sieht man schon makroskopisch eine deutliche plattenförmige Verdickung der Haut im befallenen Bezirk. Bei der histologischen Untersuchung zeigte sich, daß diese Hautverdickung durch eine Bindegewebswucherung bedingt ist. Das neugebildete Bindegewebe nimmt anfangs nur die Schicht der *Cutis propria* ein. Es ist äußerst zellreich und faserarm. — Abb. 2 zeigt den Rand einer sklerodermischen Platte in diesem Stadium, bei schwacher Vergrößerung. Man sieht, daß die Haut an der einen Seite des Schnittes, die klinisch einer sklerodermischen Platte entsprach, deutlich breiter ist als an der anderen, die klinisch unverändert aussah. Im Bereiche dieses verbreiterten Hautgebietes sieht man eine starke Wucherung von jungem Bindegewebe im Bereiche der *Cutis propria*. Dieses neugebildete

Bindegewebe ist äußerst gefäßarm und enthält zahlreiche kleine Nekrosen, die anscheinend Folgen örtlicher Ernährungsstörungen sind. Diese Nekrosen sieht man deutlich bei etwas stärkerer Vergrößerung in Abb. 3. In ihrem Bereiche verlieren die Kerne ihre Färbbarkeit und die Zellgrenzen verschwinden. Über diesen abgestorbenen Bezirken entstehen dann einige Tage später die Geschwüre. Wenn man Schnitte aus diesen Gebieten nach dem Verfahren von v. Kossa behandelt, so zeigt es sich, daß die nekrotischen Gebiete stark mit Kalk durchtränkt sind (s. Abb. 4).

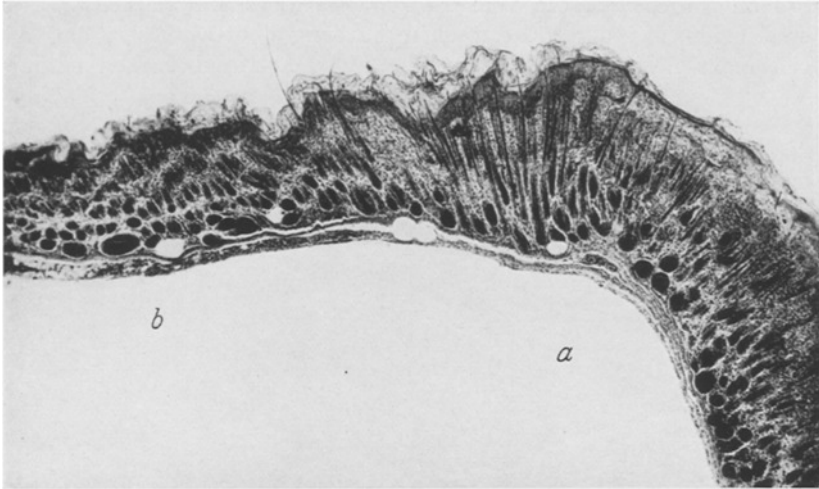


Abb. 2. Rand eines sklerodermatischen Herdes. a sklerodermatische Haut, die infolge von Bindegewebsvermehrung, verdickt ist; b noch unveränderter Hautabschnitt.

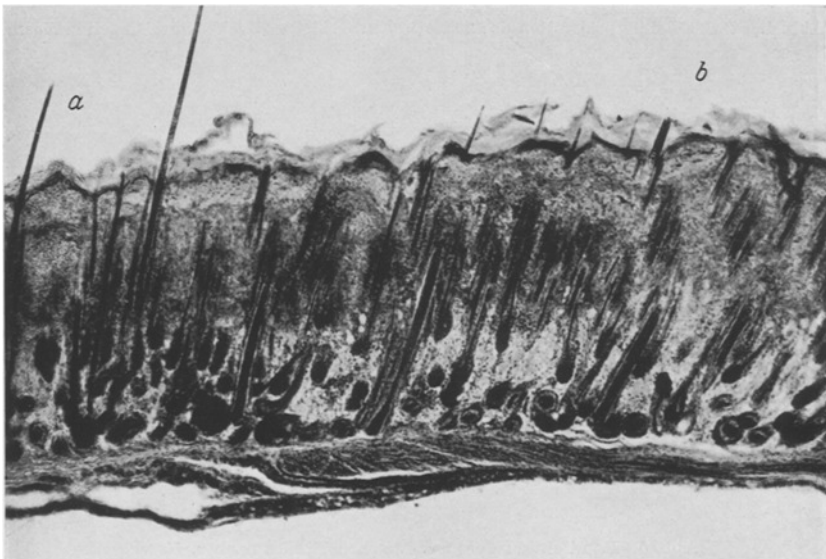


Abb. 3. Beginnende Nekrotisierung des neugebildeten Bindegewebes in der Haut. a sklerodermatische Haut, mit relativ gut erhaltenem Bindegewebe; b Hautstelle, in der das Bindegewebe bereits nekrotisch zerfällt.

Es ergab sich die Frage, ob nicht etwa die Kalkablagerung das Primäre ist und der Zelltod bloß Folge der übermäßigen Kalkspeicherung im Bindegewebe. Diese Möglichkeit konnte jedoch ausgeschlossen werden,

da man an Stellen, die vom Rande der sklerodermatischen Platten herstammen, bei der *v. Kossaschen* Färbung deutlich sieht, daß das noch nicht nekrotische Bindegewebe nirgends Kalkkörnehen enthält.

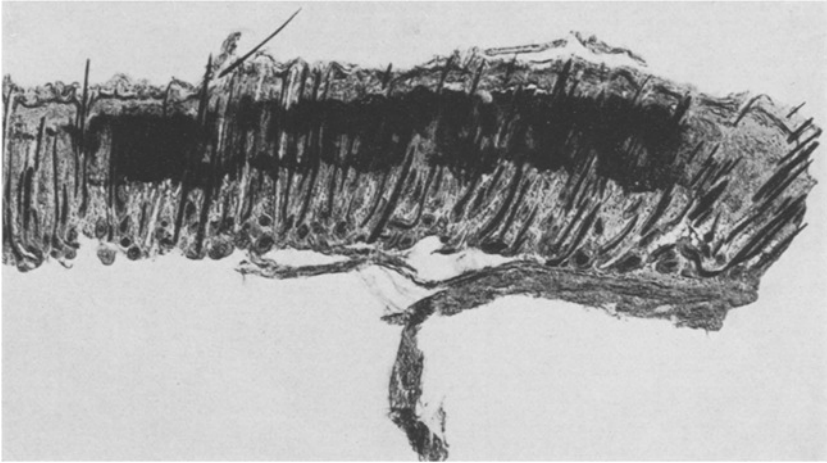


Abb. 4. Starke Kalkinprägnation der nekrotischen Gebiete. (Kalknachweis nach *v. Kossa*.)

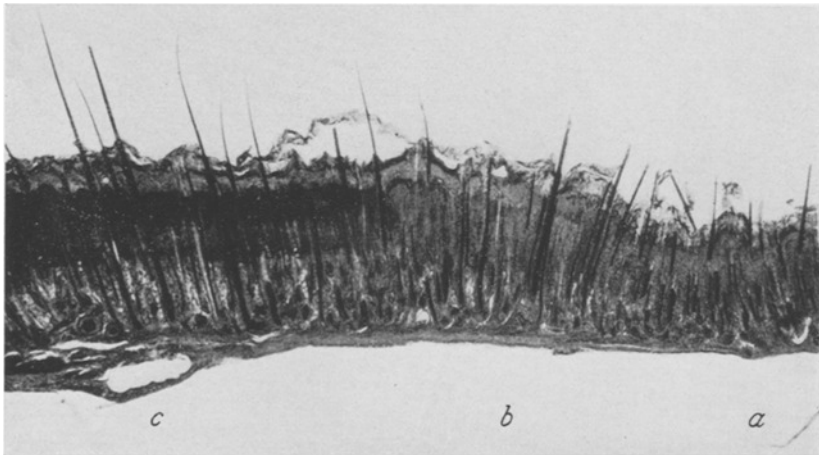


Abb. 5. Rand eines sklerodermatischen Herdes nach *v. Kossa*.
a unveränderte Haut; b Bindegewebsproliferation; c Verkalkung.

Erst im Bereiche von Zellgruppen, die sich mit der Hämatoxylin-Eosinfärbung als abgestorben erweisen, tritt Kalkablagerung auf (Abb. 5). In der Unterhaut und im Muskelgewebe sieht man schon zu dieser Zeit geringe kleinzellige Infiltration in der Nachbarschaft der Nerven und Gefäße. Diese ist aber gewöhnlich im nächsten Stadium deutlicher.

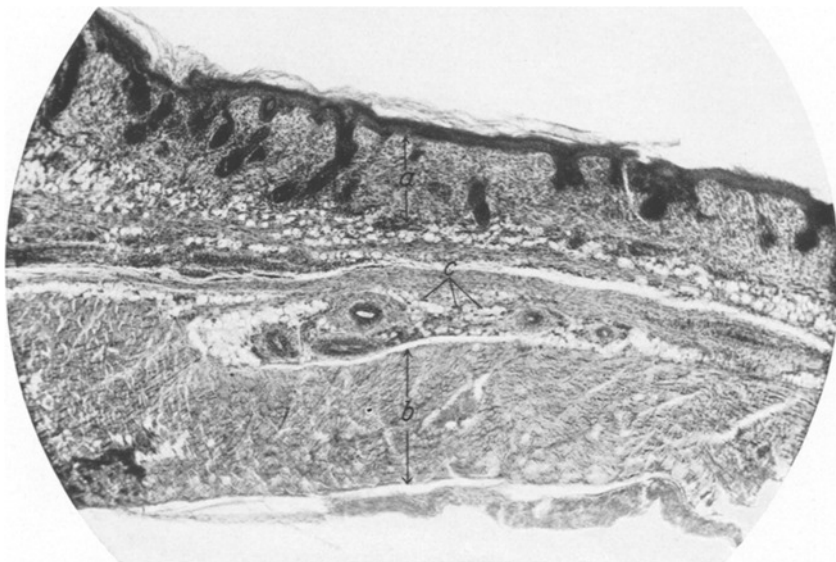


Abb. 6. Sklerodermatische Haut bei kleiner Vergrößerung. a Schicht des verdickten Bindegewebes; b Muskelschicht; c Infiltratzellen in der Umgebung von Gefäßen.

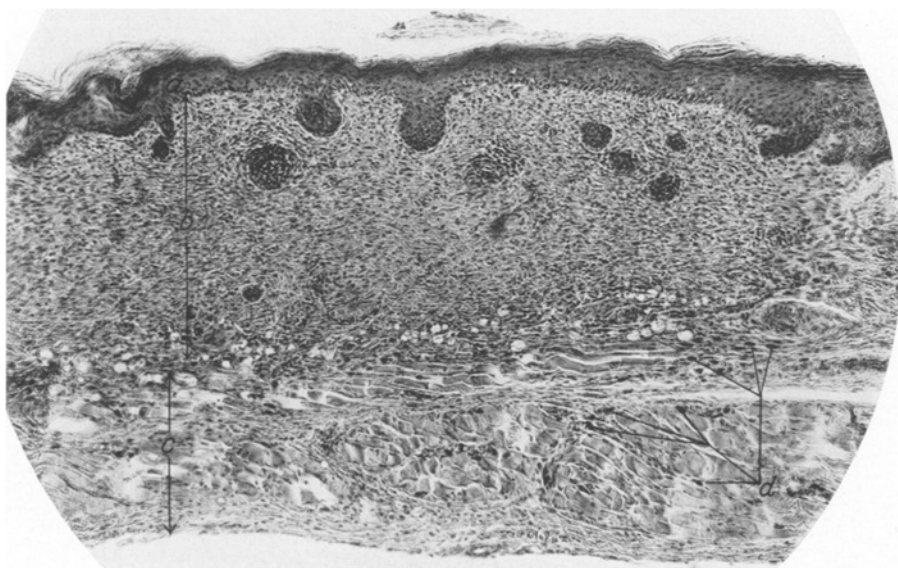


Abb. 7. Sklerodermatische Haut bei starker Vergrößerung. a Epithel; b verdicktes Cutisbindegewebe; c quergestreifte Muskeln mit starker Vermehrung des Zwischenbindegewebes; d kleinzellige Durchsetzung in der Nachbarschaft der Gefäße und im Zwischenbindegewebe zwischen den Muskelfasern.

Beim Übergang ins *Stadium atrophicum* (Abb. 6 u. 7) wird die Haut wieder dünner. Das Bindegewebe in der Cutis ist weniger zellreich und reifer als im Stadium der Induration. Sehr schön sieht man jetzt die kleinzellige Durchsetzung entlang der Nerven und Gefäße, wie sie so häufig bei der menschlichen Sklerodermie beschrieben wurde. Die Herde sind äußerst reich an basophilen Zellen. Die Bindegewebscheiden der Nerven sind stark verdickt, und zwar sowohl das Peri- als auch das

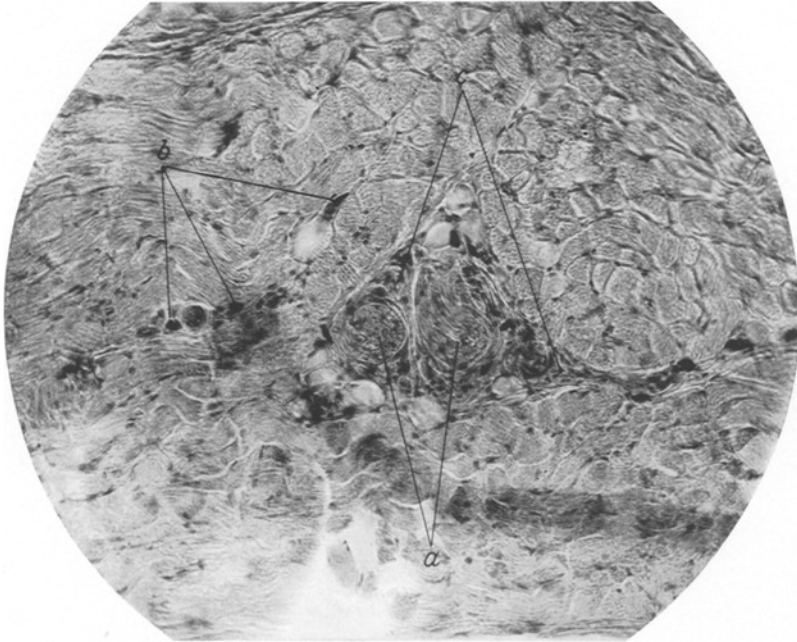


Abb. 8. Kleiner Muskelnerv (a), mit verdickten Bindegewebscheiden (c). In der Nachbarschaft des Nerven sowie auch frei in der Muskelsubstanz (b) sieht man kleinzellige Infiltration.

Endoneurium (Abb. 8). Die Gefäße zeigen eine starke Vermehrung des Bindegewebes im Bereiche aller Wandschichten. Besonders deutlich ist die Bindegewebswucherung jedoch in der Adventitia (Abb. 9). Ähnliche Veränderungen wie in der Haut finden sich auch an den Gefäßen und Nerven der Unterhaut, ja sogar in denen der Skelettmuskeln. Auch unabhängig von Gefäßen und Nerven findet man stellenweise zwischen den Muskelbündeln kleinzellige Infiltration und Bindegewebswucherung (Abb. 7). Histologisch sehen die Veränderungen einer chronischen Entzündung mit starker bindegewebiger Reaktion ähnlich.

Ob es sich bei der Sklerodermie um eine echte Entzündung handelt, wie es unter anderen *Chiari*¹⁹¹ annahm, oder um eine eigene Erkrankung des Bindegewebes, die mit einer Neigung zur Wucherung einhergeht,

ist eine Frage, die gerade jetzt, wo wir die Rolle der Epithelkörperchen beim Entstehen der Erkrankung kennen lernten, von größter grundsätzlicher Bedeutung ist. Im ersten Falle würde es für das Entzündungsproblem von Bedeutung sein, in der Erkrankung ein Beispiel dafür zu haben, daß ein im Organismus auch schon unter physiologischen Umständen, gebildeter Stoff, ein Hormon, zu echter Entzündung führen kann; während im zweiten Falle das Epithelkörperchenhormon als ein

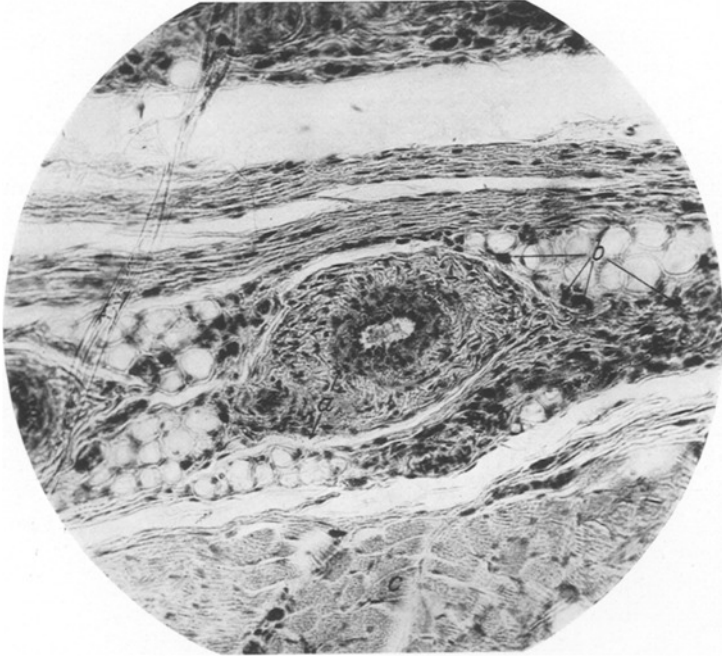


Abb. 9. Kleine Unterhautschlagader aus einem sklerodermatischen Hautgebiet.
a Bindegewebswucherung im Bereiche der Adventitia; b basophile Infiltratzellen
in der Nachbarschaft des Gefäßes; c Muskelgewebe.

Regulator des gesamten Bindegewebes betrachtet werden müßte, und die Sklerodermie sowie die Ostitis fibrosa bloß als verschiedene Formen einer Systemerkrankung des Bindegewebes anzusehen wären.

Es sei hier noch erwähnt, daß die an Sklerodermie erkrankten Versuchstiere häufig auch andere Erscheinungen der Hyperparathyreose, so vor allem Kalkablagerungen im Sinne der Kalkmetastase sowie bindegewebige Umwandlung des Knochenmarkes aufweisen.

VI. Vergleich der im Tierversuch erzeugten mit der menschlichen Sklerodermie.

Nachdem wir nun das Krankheitsbild der Sklerodermie beim Menschen und im Tierversuch besprochen haben, müssen wir uns fragen, ob es

gerechtfertigt ist, beide gleichzustellen und zu sagen, daß die Erkrankung die unter den obenerwähnten Versuchsbedingungen mit Parathormone bei Ratten erzeugt werden kann, eine echte Sklerodermie ist.

Bei der klinischen Beobachtung sehen wir, daß die Erkrankung bei der Ratte und beim Menschen sehr ähnlich verläuft. Die Verteilung der Krankheitsherde ist hier wie dort meist symmetrisch. Die obere Körperhälfte ist besonders bevorzugt. Der Krankheitsablauf kann hier wie dort in die drei Abschnitte des Stadium oedematosum, indurativum und atrophicum eingeteilt werden, und in beiden Fällen ist eine völlige Heilung des Hautleidens möglich.

Pathologisch-anatomisch ist die Ähnlichkeit noch viel ausgeprägter. Sowie beim Menschen finden wir auch bei der Ratte eine starke Vermehrung des Bindegewebes in der Haut, die Umgebung von Nerven und Gefäßen ist sowohl in der Haut als auch in den Skelettmuskeln kleinzellig durchsetzt und das Bindegewebe der Gefäßwände, sowie der Nervenscheiden mächtig vermehrt. Hier und da fallen Herde auf, in denen das Bindegewebe zwischen den Muskeln vermehrt und ebenfalls kleinzellig durchsetzt ist. Die Muskelfasern zeigen in diesen Bezirken stellenweise Entartung. Sowie beim Menschen sehen wir auch bei den Ratten häufig pathologische Verkalkung im Sinne der Kalkmetastase und fibröse Umwandlung des Knochenmarkes. In diesem Zusammenhange seien auch noch die kasuistischen Beobachtungen von *Samicandro*¹⁸⁴, *Pautrier* und *Zorn*¹⁸⁵, *Bertaccini*¹⁸⁶, *Goldšmid*¹⁸⁷ und *Seale*¹⁸⁸ erwähnt, die bei Sklerodermie und Morphaea eine Erhöhung des Blutkalkspiegels fanden, ein Symptom, das ja bekanntlich für Hyperparathyreose kennzeichnend ist.

Leriche und *Jung*¹⁸⁹, die wegen des hohen Blutkalkes ein Epithelkörperchen herausnahmen, sahen den Blutkalk wieder zur Norm herabsinken und glauben, daß die Operation auch günstig auf die Hauterscheinungen eingewirkt habe. Für die parathyreogene Theorie der Sklerodermie wäre vielleicht auch die Beobachtung von *E. J. Kraus*³⁵ zu verwerten, der bei dem von ihm seziierten Falle zwei Epithelkörperchen deutlich vergrößert und entzündet fand, obwohl *Kraus* hervorhebt, daß die Veränderung an den Epithelkörperchen seines Erachtens entweder unabhängig von der Sklerodermie ist oder eine Folge derselben darstellt.

Zusammenfassend glauben wir also aussagen zu dürfen, daß die von uns im Tierversuche erzeugte Erkrankung der beim Menschen vorkommenden Sklerodermie ihrem Wesen nach gleich ist und daß in beiden Fällen eine Überschwemmung des Organismus mit Epithelkörperchenhormon dem Ausbruch der Hauterscheinungen vorausgeht.

VII. Schlußfolgerungen bezüglich der Entstehung der Sklerodermie.

Es fragt sich nun, warum kommt es nicht in jedem Falle von Hyperparathyreoidismus beim Menschen und von experimenteller Über-

dosierung mit Epithelkörperchenextrakt beim Tiere zu Sklerodermie. Wenn die Überschwemmung des Organismus mit Epithelkörperchenhormon die einzige Ursache der Sklerodermie wäre, so müßte dies der Fall sein. Wir sehen jedoch, daß nur ein gewisser Hundertsatz meiner mit Parathormone behandelten Tiere an Sklerodermie erkrankte, während andere unter anderen Erscheinungen der Hyperparathyreose, nämlich Kalkmetastase und Ostitis fibrosa zugrunde gingen. Desgleichen sah man beim Menschen, daß das Ergebnis einer pathologischen Überfunktion der Epithelkörperchen häufig eine Ostitis fibrosa oder eine starke Weichteilverkalkung war, ohne daß sklerodermische Hauterscheinungen nachweisbar gewesen wären. — Wir glauben, daß diese Tatsachen nur darauf beruhen können, daß *neben der Überschwemmung des Körpers mit Epithelkörperchenhormon noch andere auslösende Einflüsse notwendig sind damit es zur Sklerodermie kommt.* — Was diese auslösenden Umstände sind, wissen wir heute noch nicht, vielleicht spielen aber manche derjenigen Einflüsse dabei eine Rolle, die den älteren Theorien über die Ursache der Sklerodermie als Grundlage dienten und in Abschnitt IV ausführlicher besprochen wurden. Wie dem auch sei, es steht fest, daß wir *die Sklerodermie als eine der Erscheinungsformen der Hyperparathyreose aufzufassen haben.*

Die Umstände, die dazu beitragen können, die Epithelkörperchen zu gesteigerter Hormonbildung anzuregen, dürften wohl mannigfaltig sein. Echte Gewächse, Hyperplasien oder sogar, wie es vielleicht bei der bereits erwähnten Beobachtung von *E. J. Kraus* der Fall gewesen sein mag, chronische Parathyreoiditis, können hier ursächlich in Betracht kommen. In diesem Zusammenhange ist es bemerkenswert, zu erwähnen, daß chronische Anginen und Lymphknotenschwellungen am Halse sehr oft vor dem Auftreten der Sklerodermie beobachtet wurden, und es wäre vielleicht nicht unmöglich, daß eine Entzündung der benachbarten Lymphknoten (eventuell infolge von Tonsillitiden) sich auf die Epithelkörperchen fortleiten und auf diese Weise zu Hyperparathyreoidismus und möglicherweise zu Sklerodermie führen könnte. — In anderen Fällen mögen vielleicht die ebenfalls sehr häufig bei Sklerodermie beobachteten Schilddrüsenveränderung zu einer Hyperfunktion der mit der Schilddrüse morphologisch und funktionell ja so eng verbundenen Epithelkörperchen führen. — *Kohn*¹⁹⁰ hat bereits darauf hingewiesen, daß man in Fällen von Struma die Epithelkörperchen sehr häufig verändert findet, indem man in ihnen Hohlrumbildung sieht, die dem Organ ein schilddrüsenähnliches Aussehen verleiht. Obwohl dies einstweilen unbewiesen ist, wäre es vielleicht möglich, daß diese morphologische Umgestaltung mit einer Mehrleistung einhergeht. — Auf dieser Grundlage könnte dann möglicherweise auch die so oft verfochtene Rolle des Gelenkrheumatismus erklärt werden, der ja bekanntlich sehr häufig zu plötzlicher Anschwellung der Schilddrüse mit Basedowerscheinungen (signe

thyroidien) führt. Alle diese Einzelheiten, die bei der Entstehung der Sklerodermie von Bedeutung sein könnten, sind jedoch noch unerforscht und es wird vor allem die genaue klinische und morphologische Bearbeitung eines großen kasuistischen Materiales notwendig sein, um auf diese Fragen mehr Licht zu werfen.

VIII. Die nosologische Stellung der Sklerodermie.

Wir waren bisher gewöhnt, die Erkrankungen, die durch übermäßige Bildung des Hormons einer bestimmten endokrinen Drüse bedingt sind, als mehr oder weniger einheitliche Krankheitseinheiten aufzufassen. Die Mehrerzeugung des Hypophysenwachstumhormons führt zur Akromegalie, die des Schilddrüsenhormons zur Hyperthyreose, die des Epithelkörperchenhormons zu Ostitis fibrosa usw. Zwar wird das sich ergebende Krankheitsbild in manchen Einzelheiten durch verschiedene Begleitumstände abgeändert (so wird z. B. ein Überschuß von Wachstumshormon bei jugendlichen Individuen mehr das Längen-, bei Erwachsenen mehr das Breitenwachstum des Skelets anspornen, im Wesen jedoch bleibt die Wirkung immer die gleiche. Im Lichte der obigen Erörterungen sehen wir jedoch, daß eine Überschwemmung des Organismus mit einem Hormon unter verschiedenen Umständen zu Krankheitsbildern führen kann, die zumindest, was ihre Erscheinungsform anbelangt, grundverschieden sind. — Ich hebe eigens hervor „was ihre Erscheinungsform anbelangt“, denn wenn wir die Sklerodermie, wie ich sie mit Epithelkörperchenhormon bei den jungen Ratten erzeugte, mit der Ostitis fibrosa vergleichen, wie sie *Jaffé*, *Bodansky* und *Blair* ¹⁰⁵ bei verschiedenen Tieren mit demselben Stoff hervorrufen konnten, so fällt einem auf, daß das Wesen dieser Erkrankungen trotz der so verschiedenen klinischen Erscheinungen sehr ähnlich ist. Hier wie dort ist der Grundvorgang die Wucherung des Bindegewebes, die durch das Epithelkörperchenhormon angespornt zu werden scheint. Bloß die Lokalisation ist verschieden. Bei der Ostitis fibrosa sehen wir Bindegewebswucherung im Knochenmark, bei der Sklerodermie vor allem in der Haut. So kommt es dann, daß die klinischen Erscheinungen trotz des gleichen Grundvorgangs völlig verschieden sind, indem bei der Ostitis fibrosa die Knochenbrüchigkeit, bei der Sklerodermie die Hautversteifung die auffälligste Grunderscheinung ist.

Wir müssen sogar annehmen, daß es noch andere Formen der Hyperparathyreose gibt. Konnte ich doch nachweisen (*Selye* ¹⁵⁴), daß bei Verabreichung des Parathormones in stufenweise ansteigenden Gaben, bei der Ratte, eine Knochenveränderung erzeugt wird, die im Gegensatz zur Ostitis fibrosa cystica nicht zu Knochenabbau, sondern zu aktivem Knochenanbau führt. Dieser Knochenanbau ist hauptsächlich auf die metaphysären Anteile der langen Röhrenknochen beschränkt und entspricht der sog. Marmorknochenkrankheit, wie sie von *Albers-Schön-*

berg beim Menschen beschrieben wurde. Meine auf diese Versuche gegründete Auffassung des Morbus Albers-Schönberg als Hyperparathyreose wird durch eine unlängst erschienene kasuistische Mitteilung von Pehu, Policard und Dufourt¹⁵⁵ in schöner Weise unterstützt. Diese Autoren sahen einen Fall von typischer Marmorknochenkrankheit beim Menschen, bei dem eine auffällige Vergrößerung der Epithelkörperchen nachweisbar war. Es wird hervorgehoben, daß das Knochenmark stellenweise eine bindegewebige Umwandlung mitgemacht hat.

Sklerodermie, Ostitis fibrosa und Morbus Albers-Schönberg, drei scheinbar so grundverschiedene Krankheiten, gehören also in eine Krankheitsgruppe, in die Gruppe der Hyperparathyreosen. Es sind verschiedene, teils noch unbekannte Nebenumstände, die bei gegebener Mehrbildung von Epithelkörperchenhormon, in einem Falle zur einen, im anderen zur anderen dieser Krankheitsformen veranlassen.

Wahrscheinlich gibt es aber noch eine Reihe anderer Erkrankungen, deren Ursache heute noch völlig unklar ist, die mit den soeben aufgezählten wesensverwandt sind. An erster Stelle ist hier die *Raynaudsche Krankheit* zu erwähnen. Die bereits hervorgehobene häufige Vergesellschaftung von Sklerodermie mit dieser Krankheit, sowie die Tatsache, daß auch bei dieser wiederholt ähnliche morphologische Veränderungen in den Nerven und Gefäßen sowie pathologische Verkalkungen^{167, 168, 169}, nachweisbar waren wie bei der Sklerodermie, scheinen sehr dafür zu sprechen, daß auch diese Erkrankung in die soeben besprochene Krankheitsgruppe gehört. — In diesem Zusammenhange sei ferner daran erinnert, daß von mehreren Forschern die Möglichkeit erörtert wurde, den *Morbus Paget* als Folge einer Epithelkörperchenerkrankung aufzufassen. — Eine andere Erkrankung die viele Berührungspunkte mit der in Frage stehenden Krankheitsgruppe hat, ist die *Neurofibromatosis Recklinghausen*. Bei ihr sehen wir wie bei der Sklerodermie Pigmentanomalien, sowie Mehrbildung von Bindegewebe in den Nervenscheiden, und Knochenveränderungen sind eine geradezu charakteristische Begleiterscheinung der Neurofibromatosis. Es sei in diesem Zusammenhang auf die Arbeit von Thalmann¹⁵⁶ hingewiesen, der auf die nahen Beziehungen zwischen Morbus Paget und Neurofibromatosis hinweist, sowie auf die Beobachtung von Fliegel¹⁵⁷, der bei einem Falle eine Kombination von Ostitis fibrosa cystica und Neurofibromatose beobachtete und ähnliche Beobachtungen von Brooks und Lehmann erwähnt. — Möglicherweise gehört auch die *Hemiatrophia progressiva faciei*, die auffallend häufig mit Sklerodermie vergesellschaftet vorkommt, ja vielleicht sogar die *Periarteritis nodosa*, bei der die histologische Veränderungen in den Gefäßen den bei Sklerodermie beobachteten oft ungemein ähnlich sind (E. J. Kraus³⁵), zu dieser Krankheitsgruppe.

Während ich annehme, daß die erwähnten Versuchsergebnisse mit ziemlicher Sicherheit beweisen, daß die Sklerodermie, die Ostitis fibrosa

und die *Albers-Schönbergsche* Krankheit als Hyperparathyreosen aufgefaßt und in eine gemeinsame Krankheitsgruppe eingereiht werden müssen, so bin ich mir dessen wohl bewußt, daß dies von den anderen in diesem Zusammenhange erwähnten Erkrankungen noch nicht sicher gestellt ist. Nur einzelne, wenig beweisende Anhaltspunkte deuten darauf hin, daß auch diese Erkrankungen in dieselbe Krankheitsgruppe gehören könnten. Wenn ich sie hier dennoch in diesem Zusammenhange besprochen habe, so geschah das nur, um die Aufmerksamkeit anderer Forscher auf die Möglichkeit derartiger Zusammenhänge zu lenken, da es für die Klärung dieser Fragen sehr wichtig wäre, ein größeres kasuistisches Material von diesem Gesichtspunkte aus zu bearbeiten.

Es ist ohne weiteres klar, daß die genauere Erforschung der Entstehung dieser bisher so wenig bekannten Krankheitsgruppe auch für die Behandlung von größter Bedeutung sein wird. Ist es doch höchstwahrscheinlich, daß die durch übermäßige Bildung von Epithelkörperchenhormon hervorgerufenen Erkrankungen durch partielle Parathyreoid-ektomie in vielen Fällen heilbar sein könnten.

IX. Zusammenfassung.

1. *Es gelang, bei der Ratte, durch Verabreichung von Epithelkörperchenextrakt unter gewissen Bedingungen eine Erkrankung zu erzeugen, die sowohl klinisch, als auch morphologisch der Sklerodermie entspricht.*

2. *Es ergibt sich, daß man nicht von einer Hyperparathyreose als einer eigenen Krankheitseinheit sprechen darf, da es verschiedene Hyperparathyreosen gibt. — Die Überflutung des Körpers mit Epithelkörperchenhormon führt zu einer Krankheitsbereitschaft, aus der sich unter verschiedenen Umständen ganz verschiedene Krankheitsbilder entwickeln können.*

3. *Diese Ergebnisse sind auch für die Behandlung der als Hyperparathyreosen erkannten Krankheitsbilder bedeutungsvoll.*

Schrifttum.

- ¹ Diese sowie zahlreiche andere Angaben über die Geschichte der Sklerodermie entnehme ich der Arbeit von *Guthmann, H.*: Ein Fall von Sklerodermie. Inaug.-Diss. Nürnberg 1897. — ² *Zacutus Lusitanus*: Praxis medica admiranda. Liber III, p. 119. Lugdunum 1657. — ³ *Diemerbroeck*: Anatomia corporis humani. Liber VIII, p. 536. 1637. — ⁴ *Helvetius*: Zit. nach *H. Guthmanns* oben erwähnter Dissertationsarbeit. — ⁵ *Thirial*: Du sclereme des Adultes comparé à celui des enfants. J. Méd. par Trousseau, Mai u. Juni 1845. — ⁶ *Alibert*: Nosologie générale, Tome I, p. 498. Paris 1817. — ⁷ *Curzio*: Dissertation anatomique et pratique sur une maladie de la peau d'une espèce fort rare et fort singulière. Paris 1755. — ⁸ *Lorry*: Tractatus de morbis cutaneis, 1777. p. 482. — ⁹ *Forget*: Gaz. Strassbourg 1847, No 6. — ¹⁰ *Förster*: Würzburg. med. Z. 2, 294 (1861). — ¹¹ *Wernicke*: Beitrag zur Lehre vom Hautsklerem. Inaug.-Diss. Jena 1864. — ¹² *Eckström*: Hygiea (Stockh.) 2, 45. Ref. bei *Herxheimer*. Inaug.-Diss. Greifswald 1896. — ¹³ *Besnier*: J. Méd.

et Chir. prat. 1890, 495. Zit. nach *Herxheimer*. Inaug.-Diss. Greifswald 1896. — ¹⁴ *Lionville*: Soc. Biol. 13. Dez. 1873. Zit. nach *Herxheimer*. Inaug.-Diss. Greifswald 1896. — ¹⁵ *Gillette*: Actes Soc. med. Hôp. Paris 1854, 279. Zit. nach *Herxheimer*. Inaug.-Diss. Greifswald 1896. — ¹⁶ *McDonnell*: Dublin hosp. Gaz. 1855. — ¹⁷ *Fuchs*: Med. Klin. zu Göttingen, 1856. S. 192. — ¹⁸ *Wilson*: J. of cutan. Med. 3, 195, 505 (1869/70). — ¹⁹ *Hallopeau*: Soc. Biol., 7. Dez. 1872. Zit. nach *Herxheimer*. Inaug.-Diss. Greifswald 1896. — ²⁰ *Addison*: On Keloid. Medi.-chir. Trans. 1854. Zit. nach *Herxheimer*. Inaug.-Diss. Greifswald 1896. — ²¹ *Chaussier*: Zit. nach *Guthmann, H.*: Diss. Erlangen 1897. — ²² *Schwimmer*: Die neuropathischen Dermatosen. Wien u. Leipzig 1883. Zit. nach *Herxheimer*. Inaug.-Diss. Greifswald 1896. — ²³ *Eisenmann*: Zit. nach *Guthmann, H.* Diss. Erlangen 1897. — ²⁴ *Rasmussen*: Arch. Méd. 1868, 315. — ²⁵ *Koebner*: Berl. med. Zztg 1865, Nr 62. — ²⁶ *Galenus*: De sanitate tuenda. Liber III, Cap. 10. — ²⁷ *Ehrmann, S. u. St. R. Brünauer*: Sklerodermie. *Jadassohns* Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. 8, Teil 2. 1931. — ²⁸ *Notthafft*: Zbl. Path. 9, 870 (1898). — ²⁹ *Heller*: Zit. nach *Ehrmann, S. u. St. R. Brünauer*: Sklerodermie. *Jadassohns* Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. 8, Teil 2. 1931. — ³⁰ *Goldschmitt*: Zit. nach *Ehrmann, S. u. St. R. Brünauer*: Sklerodermie. *Jadassohns* Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. 8, Teil 2. 1931. — ³¹ *Singer, G.*: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 1923, 122. — ³² *Schäffer*: Zit. nach *Ehrmann, S. u. St. R. Brünauer*: Sklerodermie. *Jadassohns* Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. 8, Teil 2. 1931. — ³³ *Hektöen, L.*: J. amer. med. Assoc. 28, 1240 (1897). — ³⁴ *Snithlen*: Sklerodermie. *Mrazeks* Handbuch der Hautkrankheiten, Bd. 3, S. 128. — ³⁵ *Kraus, E. J.*: Virchows Arch. 253, 710 (1924). — ³⁶ *Westphal*: Charité-Ann. 1876, 341. — ³⁷ *Matsui*: Mitt. med. Fak. Tokyo 31, 55. — ³⁸ *Hornovsky*: Przegl. lek. (poln.) 1917, Nr 13/14. Ref. Arch. f. Dermat. 125, 955. — ³⁹ *Kapsoi*: Zit. nach *Ehrmann, S. u. St. R. Brünauer*: Sklerodermie. *Jadassohns* Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. 8, Teil 2. 1931. — ⁴⁰ *Dinkler*: Zur Lehre von der Sklerodermie. Habil.schr. Heidelberg 1891. — ⁴¹ *Kreibich, C.*: Dtsch. dermat. Ges. tschechoslov. Republik, 19. Dez. 1926. — ⁴² *Corson*: Philad. dermat. Soc., 6. Jan. 1928. Arch. of Dermat. 18, 163 (1928). — ⁴³ *Honigbaum*: Zit. nach *Ehrmann, S. u. St. R. Brünauer*: Sklerodermie. *Jadassohns* Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. 8, Teil 2. 1931. — ⁴⁴ *Hartzell*: Zit. nach *Ehrmann, S. u. St. R. Brünauer*: Sklerodermie. *Jadassohns* Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. 8, Teil 2. 1931. — ⁴⁵ *Cassierer-Hirschfeld*: Die Sklerodermie. *Kraus-Brugsch*, Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten, III. Teil, S. 622. — ⁴⁶ *Boardmann*: Arch. of Dermat. 19, 901 (1929). — ⁴⁷ *Gaucher et Cuyon*: Soc. med. Hôp. Gaz. 1901, Nr 61. — ⁴⁸ *Verotti*: Dermat. Wschr. 79, 1250. — ⁴⁹ *Unna, P.*: Histopathologie der Hautkrankheiten. — ⁵⁰ *Nordt, J.*: Das einfache Sklerom der Haut. Inaug.-Diss. Giessen 1861. — ⁵¹ *Anderson*: Glasgow med. J., März 1868, 428. — ⁵² *Nicolich*: Sperimentale, Okt. 1883. — ⁵³ *Gillette*: L'Un. Med. 1854. — ⁵⁴ *Horteloupe, P.*: De la Sclerodermie. Thèse de Paris 1865. — ⁵⁵ *Andree*: Zit. bei *Schadewaldt*: Beitrag zur Lehre von der Sklerodermie. Inaug.-Diss. Berlin 1888. — ⁵⁶ *Edel, L. P.*: Über Sklerodermie. Inaug.-Diss. München 1898. — ⁵⁷ *Guthmann, H.*: Ein Fall von Sklerodermie. Inaug.-Diss. Nürnberg 1897. — ⁵⁸ *Schubiger, F.*: Über Sklerodaktylie. Inaug.-Diss. Zürich 1897. — ⁵⁹ *Lauf, J.*: Zur Kasuistik der Sklerodermie. Inaug.-Diss. Bonn 1893. — ⁶⁰ *Lewin u. Heller*: Die Sklerodermie. Berlin 1895. — ⁶¹ *Dercum, F.*: J. nerv. Dis. 21, 431 (1896). — ⁶² *Harley*: Med.-chir. Trans. 59, 101, 313 (1878). — ⁶³ *Chelvet u. Luys*: Zit. bei *Dinkler*: Zur Lehre der Sklerodermie. Habil.schr. Heidelberg 1891. — ⁶⁴ *Schulz, R.*: Neur. Zbl. 1889. — ⁶⁵ *Eulenburg*: Z. klin. Med. 5, 485 (1883). — ⁶⁶ *Lépine*: Zit. nach *Plate*: Mitteilungen über Sklerodermie. Inaug.-Diss. Halle a. S. 1886. — ⁶⁷ *Pasturand*: Ann. de Dermat. 1872. — ⁶⁸ *Heusinger*: Virchows Arch. 32. — ⁶⁹ *Lagrar e*: Contribution à l'étude de la sclérodémie avec arthropathie et atrophie osseuse. Thèse de Paris 1874, No 151. — ⁷⁰ *Heller*: Zit.

- nach *Riehn, C.*: Über einen Fall von Sklerodermie. Inaug.-Diss. Göttingen 1876. —
⁷¹ *Riehn, C.*: Über einen Fall von Sklerodermie. Inaug.-Diss. Göttingen 1876. —
⁷² *McCalmann*: Zit. nach *Guthmann, H.*: Ein Fall von Sklerodermie. Inaug.-Diss. Nürnberg 1897. — ⁷³ *Jacquet*: Ann. de Dermat. III. s., 508. Zit. nach *Castle, W. F.*: Brit. J. Dermat. **35**, 255, 303 (1923). — ⁷⁴ *Leriche, R.*: Presse méd., 23. Dez. 1923. —
⁷⁵ *Leriche, R.* et *A. Jung*: Bull. Soc. nat. Chir. Paris **57**, 609 (1931). — ⁷⁶ *Schoenhof*: Dtsch. dermat. Ges. tschechoslov. Republik, 14. Nov. 1926. — ⁷⁷ *Leriche, R.* et *R. Fontaine*: Bull. Soc. franç. Dermat. **36**, 995 (1929). — ⁷⁸ *Hillairet*: Ann. de Dermat. **1872**, No 5, 321. — ⁷⁹ *Hardy*: Gaz. Hôp. **1877**, No 28, 31. — ⁸⁰ *Mosler*: Zit. nach *Schadewaldt*: Beitrag zur Lehre von der Sklerodermie. Inaug.-Diss. Berlin 1888. —
⁸¹ *Gaskoin*: Zit. nach *Schadewaldt*: Beitrag zur Lehre von der Sklerodermie. Inaug.-Diss. Berlin 1888. — ⁸² *Fruchtmann*: Zit. nach *Schadewaldt*: Beitrag zur Lehre von der Sklerodermie. Inaug.-Diss. Berlin 1888. — ⁸³ *Sternberg, W.*: Zur Klinik der Scleroderma diffusum adutorum. Inaug.-Diss. Berlin 1894. — ⁸⁴ *Meller, J.*: Beitrag zur Lehre von Scleroderma adutorum. Inaug.-Diss. Straßburg 1883. —
⁸⁵ *Neumann*: Wien. med. Presse **1871**, Nr 43. — ⁸⁶ *Cruse*: Jb. Kinderheilk. **13**, 35 (1878). — ⁸⁷ *Sympton*: Brit. med. J. **1884**, 1089. — ⁸⁸ *Fieber*: Wien. med. Wschr. **1870**, Nr 55. — ⁸⁹ *Dercum, F.*: J. nerv. Dis. **21**, 431 (1896). — ⁹⁰ *Sequeira*: Brit. J. Dermat. **19**, 242 (1907). — ⁹¹ *Roberts*: Brit. J. Dermat. **12**, 118 (1900). — ⁹² *Ullmann*: Wien. dermat. Ges., 15. März 1905. Zit. nach *Ehrmann, S.* u. *St. R. Brünauer*: Die Sklerodermie. *Jadassohns Handbuch der Haut- u. Geschlechtskrankheiten*, Bd. 8, Teil 2. 1931. — ⁹³ *Silbermann*: Virchow-Hirschs Jber. **1880**, 628. — ⁹⁴ *Oliver, L. E.*: Arch. of Dermat. **158**, 28 (1929). — ⁹⁵ *Sternberg, W.*: Zur Klinik des Scleroderma diffusum adutorum. Inaug.-Diss. Berlin 1894. — ⁹⁶ *Castle*: Brit. J. Dermat. **35**, 255, 303 (1923). — ⁹⁷ *Blatt*: Dermat. Wschr.: **1929 I**, 190. — ⁹⁸ *Roberts, S. W.*: Med. Clin. N. Amer. **12**, 1429 (1929). — ⁹⁹ *Little, G.*: Roy. Soc. Med., 16. Febr. 1916. Ref. Arch. of Dermat. **122**, 883. — ¹⁰⁰ *Zehrer, H.*: Arch. f. Psychiatr. **88**, 455 (1929). — ¹⁰¹ *Beinhauer*: Dermat. Soc. Pittsburgh, 2. Nov. 1922. Zit. nach *Ehrmann, S.* u. *St. R. Brünauer*. *Jadassohns Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten*, Bd. 8, Teil 2. 1931. — ¹⁰² *Collier*: Proc. roy. Soc. Med. N. s. **16**, Nr 5, 30. — ¹⁰³ *Halle*: Zit. nach: *Ehrmann, S.* u. *St. R. Brünauer*. *Jadassohns Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten*, Bd. 8, Teil 2. 1931. — ¹⁰⁴ *König, W.*: Wien. med. Wschr. **72**, 579. — ¹⁰⁵ *Jaffé, H. L.*, *Bodansky, A.* u. *E. J. Blair*: Arch. of Path. **11**, 207 (1931). —
¹⁰⁶ *Loewenfeld*: Wien. dermat. Ges., 6. Mai 1926. Ref. Zbl. Hautkrkh. **21**, 52. —
¹⁰⁷ *Hoppe-Seyler*: Dtsch. Arch. klin. Med. **1889**. — ¹⁰⁸ *Hebra*: Zit. nach *Plate, E.*: Mitteilungen über Sklerodermie. Inaug.-Diss. Halle a. S. 1886. — ¹⁰⁹ *Goldschmidt*: Zit. nach *Guthmann, H.*: Ein Fall von Sklerodermie. Inaug.-Diss. Nürnberg 1897. —
¹¹⁰ *Schubiger, F.*: Über Sklerodaktylie. Inaug.-Diss. Zürich 1897. — ¹¹¹ *Favier*: Quelques considerations sur les rapports entre la sclerodermie etc. — ¹¹² *White*: Lancet **1896 I**, 1, 136. — ¹¹³ *Hutchinson*: Arch. Surg. **11**, 25, 225. — ¹¹⁴ *Nordt, J.*: Das einfache Sklerom der Haut. Inaug.-Diss. Giessen 1861. — ¹¹⁵ *Férel*: Union méd., 20 Febr. 1879. — ¹¹⁶ *Meder*: Zit. bei *Liehr, H.*: Kasuistischer Beitrag zur Kenntnis der Sklerodermie. Inaug.-Diss. Erlangen 1886. — ¹¹⁷ *Radklij*: Zit. bei *Edel, L. P.*: Über Sklerodermie. Inaug.-Diss. München 1898. — ¹¹⁸ *Leube*: Zit. bei *Riehn, C.*: Über einen Fall von Sklerodermie. Inaug.-Diss. Göttingen 1876. —
¹¹⁹ *Heller*: Zit. bei *Herscheimer, G.*: Zur Kasuistik der Sklerodermie. Inaug.-Diss. Greifswald 1896. — ¹²⁰ *Rothmann, S.*: Klin. Wschr. **4**, 1691 (1925). — ¹²¹ *Roesch*: J. amer. med. Assoc. **74**, 989 (1920). — ¹²² *Grünfeld*: Zit. nach *Castle, W. F.*: Brit. J. Dermat. **35**, 255, 303 (1923). — ¹²³ *Singer, G.*: Berl. klin. Wschr. **32**, 226 (1895). —
¹²⁴ *Sequiera*: Brit. J. Dermat. **28**, 31 (1918). — ¹²⁵ *Little, G.*: Proc. roy. Soc. Med. **9**, dermat. sect., 69 (1915). — ¹²⁶ *Barber*: Proc. roy. Soc. Med., dermat. sect. **18**. Mai **1922**. — ¹²⁷ *Dittisheim*: Über Morbus Basedowii. Inaug.-Diss. Zürich 1895. —
¹²⁸ *Rogues*: Ann. de Dermat., V. s. **1910**, 383. — ¹²⁹ *Curschmann*: Ther. Gegenw. **67**, 249 (1926). — ¹³⁰ *Fagge*: Zit. nach *Silbermann*: Virchow-Hirschs Jber. **1880**,

628. — ¹³¹ *Rossbach*: Virchows Arch. **50**, 591; **51**, 100. — ¹³² *Ball u. Guttman*: Zit. nach *Plate, E.*: Mitteilungen über Sklerodermie. Inaug.-Diss. Halle a. S. 1886. — ¹³³ *Willrich, E.*: Ein Fall von Sklerodermie. Inaug.-Diss. Göttingen 1892. — ¹³⁴ *Guttman*: Zit. nach *Willrich, E.*: Ein Fall von Sklerodermie. Inaug.-Diss. Göttingen 1892. — ¹³⁵ *Winfield*: J. of cutan. Dis. **22**, 586 (1904). — ¹³⁶ *Milard*: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **22**, 163 (1905). — ¹³⁷ *Mosler*: Virchows Arch. **23**. — ¹³⁸ *Longcope*: W. T., J. amer. med. Assoc. **90**, 1 (1928). — ¹³⁹ *Gerson*: Berl. klin. Wschr. **1918**, 1211. — ¹⁴⁰ *Thalmann*: Zit. nach *Ehrmann, S. u. St. R. Brünauer*. *Jadassohns* Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. 8, Teil 2. 1931. — ¹⁴¹ *Scholz, K.*: Klin. Wschr. **1**, 1948. — ¹⁴² *Patrzek*: Z. Neur. Orig. **63**, 155. — ¹⁴³ *Bolten*: Nederl. Tijdschr. Geneesk. **69 II**, 1189 (1925). — ¹⁴⁴ *Brooks*: J. of cutan. Dis. **32**, 191. — ¹⁴⁵ *Roux*: Zit. nach *Ehrmann, S. u. St. R. Brünauer*: *Jadassohns* Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. 8, Teil 2. 1931. — ¹⁴⁶ *Kaspari*: *Eulenbergs* Realenzyklopädie. — ¹⁴⁷ *Bernhardt u. Schwabach*: Berl. klin. Wschr. **1875**, Nr 47. — ¹⁴⁸ *Goodmann, H.*: J. of cutan. Dis. **36**, 210 (1918). — ¹⁴⁹ *Heimann-Hatry, W.*: Med. Klin. **21**, 1082 (1925). — ¹⁵⁰ *Schwarz*: J. of cutan. Dis. **35**, 256 (1917). — ¹⁵¹ *Trimble*: N. Y. dermat. Soc., 28. Nov. 1916. Zit. nach *Castle, W. F.*: Brit. J. Dermat. **35**, 255, 303 (1923). — ¹⁵² *Izar*: Riforma med. **36**, 413 (1920). — ¹⁵³ *Heimann*: J. of cutan. Dis. **35**, 256 (1917). — ¹⁵⁴ *Selye, H.*: J. amer. med. Assoc. **99**, 108 (1932). — ¹⁵⁵ *Pehu, M., Policard, A. u. A. Dufourt*: Presse méd. **1931**, 999. — ¹⁵⁶ *Thalmann, W.*: Virchows Arch. **283**, 148 (1932). — ¹⁵⁷ *Fliegel, O.*: Dtsch. Z. Chir. **193**, 359 (1925). — ¹⁵⁸ *Drant*: Zit. nach *Ehrmann, S. u. St. R. Brünauer*: *Jadassohns* Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. 8, Teil 2. 1931. — ¹⁵⁹ *Sellei*: Med. Klin. **1930**, Nr 50. — ¹⁶⁰ *Klauder*: Arch. of Dermat. **1**, 280 (1928). — ¹⁶¹ *Schwarz*: J. of cutan. Dis. **35**, 256 (1917). — ¹⁶² *Hallopeau*: Zit. nach *Monschau, W. H.*: Ein Fall von Sklerodermie. Inaug.-Diss. Greifswald 1882. — ¹⁶³ *Hardy*: Zit. nach *Monschau, W. H.*: Ein Fall von Sklerodermie. Inaug.-Diss. Greifswald 1882. — ¹⁶⁴ *Lagrange*: Zit. nach *Plate, E.*: Mitteilungen über Sklerodermie. Inaug.-Diss. Halle a. S. 1886. — ¹⁶⁵ *Wolters*: Zit. nach *Herxheimer, G.*: Zur Kasuistik der Sklerodermie. Inaug.-Diss. Greifswald 1896. — ¹⁶⁶ *Pernet*: Zit. nach *Ehrmann, S. u. St. R. Brünauer*: *Jadassohns* Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. 8, Teil 2. 1931. — ¹⁶⁷ *Nomland, R.*: Chicago dermat. Soc. (Meeting 15. Mai 1929). Ref. Arch. of Dermat. **21**, 322 (1930). — ¹⁶⁸ *Ormsby*: Diskussionsbemerkung zu *Nomlands* Vortrag. Chicago dermat. Soc., 15. Mai 1922. — ¹⁶⁹ *Weisenbach, R. J., Vignal, E. W. et C. V. Guillaumin*: Bull. Soc. franç. Dermat. **36**, 910 (1929). — ¹⁷⁰ *Heller, A.*: Arch. klin. Med. **10**, 141 (1871). — ¹⁷¹ *Joppich, J.*: Ein Fall von Sklerodermie. Inaug.-Diss. Würzburg 1894. — ¹⁷² *Weidmann, D. F.*: Arch. of Dermat. **1**, 375 (1920). — ¹⁷³ *Kennedy, R. L. J.*: Med. Clin. N. Amer. **12**, 1655 (1929). — ¹⁷⁴ *Durham, R. H.*: Arch. int. Med. **42**, 467 (1928). — ¹⁷⁵ *Howard Fox*: N. Y. dermat. Soc., Meeting, 28. Mai 1929. Ref. Arch. of Dermat. **21**, 153 (1930). — ¹⁷⁶ *Davis*: Amer. J. Dermat. Nov. **1912**. — ¹⁷⁷ *Scholefield and Weber*: Brit. J. Dermat., Sept. **1911**. — ¹⁷⁸ *Olson, M. G.*: J. of cutan. Dis. **35**, 96 (1917). — ¹⁷⁹ *Thiebierge et Weissenbach*: Ann. de Dermat. **11**, 129 (1911). — ¹⁸⁰ *Longmead, F. S.*: Proc. roy. Soc. Med. **12**, 94 (1919). — ¹⁸¹ *Weber, F. P.*: Brit. J. Childr. Dis. **10**, 97 (1913). — ¹⁸² *Strassman*: Zit. nach *Edel, L. P.*: Über Sklerodermie. Inaug.-Diss. München 1898. — ¹⁸³ *Schulz*: Zit. nach *Edel, L. P.*: Über Sklerodermie. Inaug.-Diss. München 1898. — ¹⁸⁴ *Samicandro, G.*: Arch. ital. Dermat. **4**, 427 (1929). Ref. J. of Dermat. **20**, 879 (1929). — ¹⁸⁵ *Pautrier, L. M. et Zorn*: Bull. Soc. franç. Dermat. **36**, 991 (1929). — ¹⁸⁶ *Bertaccini*: Il Dermosifilogr. **5**, 229 (1930). — ¹⁸⁷ *Golšmid, K.*: Venerol. (russ.) **1927**, Nr 8, 708. — ¹⁸⁸ *Seale*: South. med. J. **22**, 885 (1929). — ¹⁸⁹ *Leriche, R. et A. Jung*: Bull. Soc. nat. Chir. Paris **57**, 609 (1931). — ¹⁹⁰ *Kohn, A.*: Epithelkörperchen. *Bethes* Handbuch der pathologischen Physiologie, Bd. 17. — ¹⁹¹ *Chiari*: Vjschr. Dermat. **5**, 185 (1878).